

**Heparin, seine Entwicklung zu einem vielseitigen  
therapeutischen Mittel und sein Einfluß  
auf die Cholesterinablagerung im Organismus  
cholesteringefütterter Kaninchen**

**Manfred Widman**





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555228\\_0078](https://archive.org/details/IA41555228_0078)



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München  
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

---

HEPARIN,  
SEINE ENTWICKLUNG ZU EINEM VIELSEITIGEN THERAPEUTISCHEN  
MITTEL UND SEIN EINFLUSS AUF DIE CHOLESTERINABLAGERUNG  
IM ORGANISMUS CHOLESTERINGEFÜTTERTER KANINCHEN

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Manfred Widman  
aus München

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. N. ZÖLLNER

Dekan : Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.1958

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Vorwort                                                                                                                                        | 5     |
| Entdeckung von Heparin                                                                                                                         | 6     |
| Chemie des Heparins                                                                                                                            | 6     |
| Gewinnung von Heparin                                                                                                                          | 8     |
| Physiologie des Heparins                                                                                                                       | 8     |
| Heparin und Bluttransfusion                                                                                                                    | 11    |
| Heparin und Blutkonservierung                                                                                                                  | 13    |
| Heparin als Prophylaktikum für Thrombosen                                                                                                      | 13    |
| Heparin - Fettstoffwechsel - Arteriosklerose                                                                                                   | 15    |
| Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von<br>Heparin auf die Cholesterinablagerung im Organismus<br>cholesteringefütterter Kaninchen |       |
| Versuchsanordnung                                                                                                                              | 24    |
| Versuchsdurchführung                                                                                                                           | 25    |
| Versuchsergebnisse                                                                                                                             | 30    |
| Zusammenfassung und Diskussion                                                                                                                 | 40    |
| Literaturangaben                                                                                                                               | 42    |



## Vorwort

"Als 1937 Holmin und Ploman über die erfolgreiche Behandlung der Thrombose der Vena centralis retinae mit Heparin berichteten, und Murray und seine Mitarbeiter bei über 400 Fällen die sonst bestehende Thrombose- und Emboliehäufigkeit mit Heparin von 2% auf 0% senken konnten, wandte sich das Interesse lebhaft diesem Stoffe zu. Nachdem die Erfolge auch von anderen Autoren bestätigt wurden, führte sich Heparin als Thrombosevorbeugungsmittel und zum Teil zur Thrombosebehandlung selbst rasch in den Kliniken Kanadas und Englands, ganz besonders Schwedens ein, während es in Deutschland nur zur Blutübertragung benutzt wird."

So beginnt ein Artikel von K. N. v. KAULLA in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 34, 931 (1941).

Seit dieser Zeit wird dem Heparin seiner vielseitigen therapeutischen Möglichkeiten wegen immer mehr Augenmerk geschenkt. Es dürfte deshalb einmal von Interesse sein, in diesem Zusammenhang die theoretische und praktische Bedeutung dieser Substanz seit ihrer Entdeckung näher zu beleuchten.

## Entdeckung von Heparin

1916, also vor mehr als 40 Jahren, gelang es MC LEAN, (1) einem Mitarbeiter von WILLIAM HOWELL (2) an der Johns Hopkins Universität Baltimore, im Herz und in der Leber eine Substanz, vergesellschaftet mit dem Phosphatidanteil, zu isolieren, die die Blutgerinnung verzögert. Es gelang ihm aber diese Substanz nur soweit zu analysieren, dass er in ihm einen Gluconsäurerest vorfand. Howell gab diesem Stoff nach seinem Vorkommen den Namen Heparin. In seinem eingehenden Bericht über die chemischen und physiologischen Eigenschaften dieser Substanz, den Howell 1928 in Bull. Hopkins Hosp. veröffentlichte, betonte er bereits die eventuelle praktische Bedeutung von Heparin bei Blutübertragungen und als Thromboseprophylaktikum.

## Chemie des Heparins

Die Schwierigkeit, Heparin möglichst rein in der erforderlichen Menge und zu einem angemessenen Preis auf den Markt zu bringen, dürfte wohl mit ein Grund gewesen sein, warum Heparin zunächst noch keine rechte Bedeutung erlangen konnte. Gerade der geringe Reinheitsgrad und die damit verbundenen toxischen Nebenwirkungen der verschiedenen Heparinpräparate haben sicher auch dazu beigetragen, dass über die chemische Zusammensetzung und über die Wirkung des Heparins verschiedene Theorien aufgestellt wurden.

Im Jahre 1933 begannen A. SCHMITZ und A. FISCHER (3) einerseits, CHARLES und SCOTT (4) andererseits, unabhängig voneinander Untersuchungen über die chemische Konstitution des Heparins.

Schmitz und Fischer gaben an, dass es sich im reinen Heparin um ein Kohlehydrat der Formel  $C_{18}H_{32}O_{17} \cdot 6 H_2O$  handle. Es soll den Charakter einer einbasischen Säure besitzen, deren Dissoziationskonstante durch elektrometrische Titration zu  $K = 2,0 \cdot 10^{-4}$  ermittelt wurde. Die Carboxylgruppe soll von einem Uronsäureanteil herrühren, dessen Aldehydgruppe abgedeckt ist und erst bei der Hydrolyse frei wird.

Charles und Scott hatten gereinigtes Heparin nach einem eigenen, sehr ausgiebigen Verfahren dargestellt. Das dabei erhaltene Präparat ergab aber nicht die von Howell beobachteten Farbreaktionen auf Glucuronsäure. Hatte Howell ausserdem Schwefelgehalt festgestellt, so fehlte dieser Nachweis jedoch sowohl bei den Präparaten von Schmitz und Fischer, als auch bei denjenigen von Charles und Scott.

1935 begann JORPES (5) mit eingehenden Untersuchungen über die chemische Natur des Heparins. Er fand, dass der Uronsäuregehalt der Präparate mit zunehmender Aktivität anstieg. Jorpes konnte ein Hexosamin nachweisen und stellte ausserdem fest, dass auf je ein Molekül Uronsäure ein Molekül Hexosamin fällt. Der Aschegehalt dieser Präparate betrug bis zu 40%. In der Asche fand er Schwefel, so dass die Präparate fast nur aus Chondroitinschwefelsäure und Asche zu bestehen schienen. Jorpes machte ferner die überraschende Beobachtung, dass die Präparate zweieinhalbmal soviel Esterschwefelsäure enthielten wie die Chondroitinschwefelsäure, so dass also diese Säure hier in einer höher veresterten Form vorzuliegen schien. Die Präparate konnten in Fraktionen mit steigendem Schwefelgehalt aufgeteilt werden, wobei die schwefelreichsten Präparate die stärkste Heparinwirkung ausübten. Daraus zog man den Schluss, dass die physiologische Wirkung auf dem hohen Gehalt an Esterschwefelsäure beruhe.

Schmitz, Lippmann und Fischer konnten jedoch im Heparin "Kahlbaum" keine Schwefelreaktion nachweisen.

Schliesslich wurde die chemische Zusammensetzung von Heparin durch JORPES und BERGSTRÖM geklärt: (6)

Danach stellt Heparin ein Polysacharid dar, das Glucuronsäure, Glucosamin, Essig- und Schwefelsäure enthält. Jorpes betont dabei, dass das Heparin keinesfalls einen einheitlichen chemischen Körper darstellt, sondern vielmehr ein Gemisch verschiedener veresteter Schwefelsäuren. In freier Form ist Heparin nicht haltbar. Die blutgerinnungsverzögernde Wirkung lässt nach. Was man gewöhnlich als Heparin bezeichnet, ist nicht die freie Säure, sondern ein Natrium-Ammonium- oder Calciumsalz.

## Gewinnung von Heparin

Heparin wird auf verschiedene Weise aus Leber und Lunge von Rindern gewonnen. Die Verfahren, die hierbei zur Anwendung gelangen, gleichen einander weitgehend.

Allgemein geht man von den frischen oder getrockneten Organen aus und zieht dasselbe nach vorhergegangener Autolyse mit einer Lauge, Natrium- oder Kalilauge, oder auch mit wässrigem Ammoniak aus. Nach dem Neutralisieren der Lösungen werden sie eingeeengt und durch Zugabe von Alkohol oder Aceton wird Heparin zusammen mit Protein ausgefällt. Um Heparin von Protein zu befreien, unterwirft man es einer Trypsinverdauung. Damit der Reinheitsgrad des Heparins möglichst gross wird, folgt noch eine Reihe von Umfällungen der Heparinlösung mit Alkohol oder Aceton. In kristallisierter Form erhält man dann Heparin nach Reinigung mit Bariumsalz. (7)

## Physiologie des Heparins

Erst als es 1937 HOLMGREN und WILANDER (8) sowie JORPES (9) und seinen Mitarbeitern gelang, Heparin mit einer Färbemethode (Toluidinblau) in den metachromatischen Granula der Ehrlichschen Mastzellen des Gefässsystems nachzuweisen, war die Möglichkeit für die Aufdeckung der physiologischen Eigenschaften und der damit verbundenen eventuellen therapeutischen Verwendung geschaffen. Diese Mastzellen, die bevorzugt um die Gefässe gelagert sind, scheinen ihr Produkt in das strömende Blut hinein abzugeben. Wilander fand, dass die Heparinausbeute aus den Geweben ihrem Gehalt an Mastzellen parallel geht. Heparin hilft als körpereigener Stoff die thromboplastischen Bestandteile des Blutes zu neutralisieren und somit das Blut flüssig zu erhalten.

In welcher Weise Heparin auf die Blutgerinnung einwirkt, darüber bestanden verschiedene Meinungen. Howell selbst nahm an, dass Heparin ein Antiprothrombin darstelle, weil es die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin verhindert.

MELLANBY (10) vertrat die Ansicht, Heparin sei ein echtes Antithrombin. Er bestreitet vor allem eine antiprothrombinartige Wirkung des Heparins, da er nicht nachweisen konnte, dass dieser Stoff die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin durch Calcium und Thrombokinase zu verhindern vermag. Dagegen soll Heparin eine unmittelbare Antithrombinwirkung ausüben, also die Gerinnung von Fibrinogen durch Thrombin verhindern, allerdings nur solange genügend Neutralsalze im Gerinnungssystem vorhanden sind.

SCHMITZ und KÜHL (11) teilen die Ansicht von Mellanby, dass das Heparin selbst eine Antithrombinwirkung aufweise.

FERGUSON (12) konnte neben der Antithrombinwirkung auch die von Howell beschriebene Antiprothrombinwirkung feststellen.

Um eine Klärung der sich widersprechenden Auffassung Howells und Mellanbys hat sich QUICK (13) in sorgfältigen und ausführlichen Versuchen grosse Verdienste erworben.

Quick konnte die Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Forscher klären. Bei der Prüfung der Frage, ob Heparin unmittelbar als Antithrombin wirkt oder nicht, ergaben Fibrinogenlösungen, die durch Ammoniumsulfatfällung und solche die durch Kochsalzfällung gewonnen waren, verschiedene Resultate. Während die Gerinnung des Ammonsulfatfibrinogens durch Heparin eine deutliche Verzögerung erfuhr, war die des Kochsalzfibrinogens nicht verzögert. Da Mellanby sein Fibrinogen durch Ammonsulfatfällung, Howell dagegen durch Kochsalzfällung gewonnen hatte, sei so auch der Unterschied in den Ergebnissen der beiden Forscher aufgetreten.

Mellanbys Ansicht, dass die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins an die Anwesenheit ~~genügender~~ Mengen von Neutralsalzen gebunden ist, konnte Quick bestätigen. Die Anwesenheit von Neutralsalzen sei für die Bildung des Antithrombins aus dem Proantithrombin durch das Heparin unerlässlich.

Quick kam schliesslich zu der Auffassung, dass in jedem normalen Blut ein Albumin-Heparin-Thrombin-Komplex vorliegen müsse, aus welchem durch Thrombokinase das Thrombin freigemacht wird durch Zerstörung der Heparinwirkung.

A. FISCHER (14) hat das ganze Problem der Heparinfunktion vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus betrachtet und angegriffen.

Er stellte Hypothesen auf, die er aber bald wieder, auf den Widerstand einiger Forscher hin, fallen lassen musste. Eine klare Erkenntnis über die zweifellos verwickelte blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins kann man aus seinen Arbeiten nicht erhalten.

Als es in Schweden- und gleichzeitig in Amerika der Toronto-Schule gelang, bei gleichzeitiger Steigerung der Wirksamkeit die Heparinpräparate zu reinigen, setzte eine Flut von Experimenten ein, die den grossen Wirkungsbereich von Heparin erst erkennen liessen. Der physiologische Ursprung von Heparin darf zu der Annahme verleiten, dass es sich hier nicht um einen Stoff von giftiger Wirkung handeln kann. CRAFOORD (15) hat darüber an Versuchstieren und an Menschen Untersuchungen angestellt, die mit Ausnahme von kleinen Nebenwirkungen, wie Übelkeit oder Fieber (was wahrscheinlich auf die Verunreinigung der Präparate zurückzuführen ist), alle für die Richtigkeit dieser Annahme sprachen.

Die Untersuchungen zeigten auch, dass sich Heparin nicht jedem Blut gegenüber gleichwertig verhält. Sogar bei ein und demselben Individuum können verschiedenartige Reaktionen mit derselben Menge Heparin hervorgerufen werden. Das verschiedene Verhalten einer gleichen Menge Kaninchen-, Hunde- oder Menschenblut einer bestimmten Menge Heparin gegenüber lässt sich so erklären: während die Blutgerinnungszeit bei Kaninchen nur 1-2 Minuten und bei Hunden 4-5 Minuten beträgt, gerinnt Menschenblut erst nach 5-8 Minuten. Zur Erzielung des gleichen Effektes bedarf man natürlich für Blut mit langer normaler Gerinnungszeit weit weniger Heparin, als für Blut mit kurzer normaler Gerinnungszeit.

REINERT und WINTERSTEIN (16) fanden, dass nach häufig aufeinanderfolgenden Heparingaben bei Kaninchen die Gerinnungszeit eine Beschleunigung erfährt, und schliesslich das Versuchstier in den Zustand eines Bluters versetzt wird.

Ebenso beobachteten Reinert und Winterstein bei grossen Heparingaben eine Körpertemperaturerhöhung bis zu 1 Grad und eine kurzdauernde Blutdrucksenkung, sowie eine minimale Senkung der Pulsfrequenz.

Auffallend war bei diesen Tierversuchen, dass zwar die Gerinnungszeit des Blutes anstieg, nicht aber die Blutungszeit, sofern nicht übergrosse Dosen an Heparin gegeben wurden.

Auch die Wirkung von Heparin bei subcutaner, intramuskulärer und intravenöser Injektion untersuchte man in diesem Zusammenhang genau. Dabei zeigte sich die intravenöse Applikation als weit wirkungsvoller, als die intramuskuläre und diese wiederum wirkungsvoller, als eine subcutane Injektion. Bei subcutaner Verabreichung wird ein Teil des Heparins sofort im Gewebe gebunden, so dass zur Erzielung des gleichen Effektes fast doppelt soviel gegeben werden muss.

### Heparin und Bluttransfusion

Diese Tierversuche bildeten die Grundlage für eine therapeutische Verwendung des Heparins beim Menschen. Die Verträglichkeit von Heparin beim Menschen wurde oben schon beschrieben.

Das Naheliegendste war, Heparin als blutgerinnungshemmende Substanz bei der Bluttransfusion in Anwendung zu bringen.

CLEMENS, HEIM (17) und ZIMMER (18) haben in Deutschland auf diesem Gebiet wertvolle Pionierarbeit geleistet. Heparin bei der Blutübertragung zu verwenden, hat den grossen Vorteil, dass es als physiologische Substanz im Überschuss gegeben kaum Veränderungen im Übertragungsblut hervorruft.

Auch diese Hypothese musste erst durch Versuche untermauert werden. So stellt SACK (19) fest, dass Heparinblut zur Bestimmung des Hämatokritwertes ohne Bedenken Verwendung finden könnte. JORES und DETZEL (20) gingen sogar soweit, für verschiedene diagnostische Untersuchungen nur eine einzige Blutentnahme mit einer reichlichen Heparinbeigabe zu empfehlen. Unter diesen Umständen könnte man dann alle diagnostischen Untersuchungen am Heparinblut vornehmen. Bald zeigte sich jedoch, dass dieser Satz in der Form nicht ganz aufrecht erhalten werden kann, denn bei zwei Untersuchungsmethoden kann Heparinblut nicht Verwendung fin-

den; einmal bei der Wassermannschen Reaktion, zum anderen bei der Blutsenkung.

Nachdem aber sonst keine schwerwiegenden Veränderungen an der Blutzusammensetzung gefunden werden konnten, stand einer Verwendung von Heparin nichts mehr im Wege. Über die Art der Verwendung des Heparins bei der Blutübertragung wurden auch hier wieder verschiedene Theorien laut.

JORPES (21) glaubte, wie er es selbst bezeichnet, das "Ei des Kolumbus bei der Blutübertragung" dadurch gefunden zu haben, dass er dem Spender 2-3 Minuten vor dem Aderlass Heparin spritzte und damit dem gesamten Blut des Spenders die Gerinnungszeit verlängerte.

In der Theorie war diese Methode wohl gerechtfertigt, weil dadurch eine Vorgerinnung des Spenderblutes in der Kanüle ganz bestimmt vermieden wurde. In der Praxis lässt sich diese Methode zwar durchführen, jedoch erscheint sie als zu unwirtschaftlich. Denn warum soll bei einem Blutbedarf von z. B. 500 ccm die etwa 10 fache Blutmenge, die der Spender besitzt, für eine geraume Zeit ungerinnbar gemacht werden. Man bedarf hierzu mehr als die 10-fache Menge Heparin, da ja im Organismus Heparin rascher abgebaut wird als in vitro. HEDENIUS (22), KNOLL und SCHÜRCH (23) haben mit dieser Methode der Blutübertragung gute Erfahrungen gemacht.

SKÖLD (24) hat gleich nach der Blutentnahme in vitro dem Spenderblut Heparin zugesetzt und damit eine Blutgerinnung vermieden. Auch seine Methode hat sich bestens bewährt. CLEMENS (25), TRETOW (26), Heim, Zimmer und SCHMID (27) haben dies bestätigt. Allerdings tritt hier das Problem einer Vorgerinnung des Spenderblutes auf. Man ist hierbei versucht, sich zu fragen, ob nicht die gelegentlich auftretenden Fieberanfälle nach Bluttransfusionen darauf zurückzuführen sind.

## Heparin und Blutkonservierung

Der zweite Weltkrieg liess das Problem der Blutkonservierung wieder aktuell werden. An sich ist es ja keine Schwierigkeit, durch genügend grosse Mengen Heparin Blut für einige Wochen ungerinnbar zu machen.

HEIM (28) hat 4 Wochen altes Blut, das mit Heparin versetzt war, ohne Folgeerscheinungen übertragen. Nach SCHÜRCH (29) zeigt Heparinblut etwas früher Hämolyse als Citratblut wenn die zwei-Wochengrenze überschritten ist. FISCHER und SCHÜRCH (30) fanden bei 100 ccm mit 2000 bis 3000 Einheiten konserviertem Blut noch nach sechseinhalb Wochen ein Sauerstoffbindungsvermögen von 99%. In diesem Punkte zeigte sich Heparin als bestes Blutkonservierungsmittel. Jedenfalls beweisen zahlreiche Versuche, dass Heparinblut bis zu 14 Tagen konserviert ohne Bedenken zu Transfusionen verwendet werden kann.

## Heparin als Prophylaktikum für Thrombosen

Die blutgerinnungshemmende Wirkung des Heparins brachte CRAFOORD (31) auf den Gedanken, diese Substanz als Prophylaktikum der sooft nach Operationen auftretenden Thrombosen und Embolien anzuwenden. Er berichtet von 325 frisch Operierten, mit Heparin behandelten Patienten, wovon nur bei dreien vorübergehend leichte Temperaturerhöhungen und Pulsanstieg registriert werden konnten. Dieser Zahl stellt er 302 Operierte ohne Heparinbehandlung gegenüber, wo in 33 Fällen Thrombo- und Emboliekomplikationen eintraten.

Auch MURRAY, JAQUES, PERRET und BEST (32) haben in Toronto nach vielen Tierversuchen die postoperative Heparinisierung am Menschen vorgenommen und die prophylaktische Wirkung von Heparin dabei bewiesen. Ebenso liefen aus gynäkologischen Kliniken nur gute Ergebnisse der Anwendung von Heparin auf diesem Gebiete ein.

1937 veröffentlichte MURRAY (33) einen Bericht über seine Erfahrungen mit postoperativen Heparin Gaben. Murray gab 1-2 Stunden nach schweren Operationen Heparin als Dauertropfinfusionen, die er bis zu drei Ta-

gen fortsetzte. Die Dauertropfinfusion zeigte sich als sehr zweckmässig, weil man damit die Blutgerinnungszeit auf eine konstante Höhe einstellen kann, was bei öfteren intravenösen Gaben wohl nicht zu erreichen ist. Bei Murrays Versuchen schwankte die Blutgerinnungszeit zwischen 15 und 20 Minuten. In keinem der 400 Fälle konnte er Thrombosen oder Embolien beobachten. Selbst bei Gefässoperationen, die ja sehr viel Thrombosen nach sich ziehen und bei Coronarthrombosen, solange dabei noch kein vollständiger Verschluss vorhanden war, wurden mit dieser Heparinanwendung nur gute Resultate erzielt.

Während Heparin als Thromboseprophylaktikum als ein wirklich hervorragendes Mittel bezeichnet werden konnte, waren die Therapieerfolge bei starken Gefässthrombosen nach Angaben von MAGNUSSON (34), HOLMIN (35) und PLOMAN (36) zwar nicht aussichtslos, aber dennoch nicht sehr überzeugend.

C. BAUER (37) berichtet von 209 Fällen mit Venenthrombosen, die er mit Heparin behandelte. Nur drei endeten tödlich. Bei vereinzelt Fällen konnte er als Folge der Heparinbehandlung eine kleine Hämaturie und geringgradigen Bluterguss im Kniegelenk feststellen.

H. C. B. DEUBER (38) berichtet über die Behandlung einer später autopsisch sichergestellten cerebralen Thrombose durch Heparininjektion. Er beobachtete dabei eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes.

L. LOEWE und H. B. EIBER (39) beschreiben ihre Erfolge bei der Heparintherapie der Coronarthrombose. Bei 19 von 20 Patienten wurde durch subcutane Heparin-gabe eine spontane und anhaltende Besserung erzielt, auch bei den kompliziertesten thromboembolischen Prozessen.

1951 berichtet uns Irving S. Wright über seine Erfahrungen bei der Dauerbehandlung mit Antikoagulantien. Seine Therapieerfolge bei Thrombophlebitis, Coronarthrombose und Myokardinfarkt und bei Lungenembolien sind sehr zufriedenstellend.

Selbst bei Herzinfarkten bekam man mit Antikoagulantien gute Ergebnisse. J. SCHILLING (40) hat bei der Hälfte von 120 Patienten die übliche konservative Behandlung durchgeführt; die andere Hälfte erhielt sofort nach der Klinikaufnahme Anticoagulantien, natürlich unter genauer Kon-

trolle der Blutgerinnungszeit und des Prothrombinspiegels. Während die Sterblichkeit bei den konservativ behandelten Patienten bei 40% lag, gingen nur 16,7% der anderen Gruppe ad exitum. Unter den mit Anticoagulantien behandelten Patienten trat durch thromboembolische Komplikationen kein Todesfall auf, jedoch starben in der anderen Gruppe daran 18,3%. Als Anticoagulantien kamen Heparin und Dicumural zur Anwendung.

Auch C. PAPP und K. S. SMITH (41) haben an 200 Patienten den Verlauf des Myocardinfarktes untersucht. 175 Patienten wurden nach den bisherigen Methoden, 25 Patienten mit Anticoagulantien behandelt. 50% der Patienten mit unbehandeltem, schwerem Krankheitsverlauf starben, wobei die Todesfälle vorwiegend in den ersten beiden Monaten auftraten. In der Gruppe mit Anticoagulantien behandelter schwerer Fälle betrug die Mortalität nur 21,6%. Auch die Zahl der thromboembolischen Komplikationen war wesentlich geringer.

#### Heparin- Fettstoffwechsel - Arteriosklerose

Damit sind aber die Anwendungsmöglichkeiten von Heparin nicht erschöpft. Durch eine zufällige Entdeckung an der Universität von Rochester School of Medicine wurde durch P. F. Hahn 1943 im Heparin ein Mittel gefunden, das Lipämie zu verhüten vermag.

Dass Heparin als Substanz, die die Blutgerinnung hemmt und die zur Therapie von Thrombosen und Embolien verwendet wird, auch auf den Fettabbau einwirken soll, überrascht sehr. Zahlreiche Nachuntersuchungen bestätigen jedoch die Beobachtungen Hahns.

Die Arteriosklerose galt früher als unvermeidbare Alterserscheinung und wurde auch als solche von den Patienten hingenommen. Die Forschungsergebnisse der letzten zehn Jahre haben aber immer mehr klar werden lassen, dass die Arteriosklerose nicht eine Abnutzungserscheinung, sondern eine eigentliche Krankheit darstellt, die schon in früher Jugend beginnen kann. Diese Tatsache mag wohl der Anlass dafür gewesen sein, dass J. GOFMAN (42) und seine Mitarbeiter von 1949 bis 1955 erfolgreich

Arterioskleriosestudien trieben. Zwei Faktoren sind an der Entstehung der Atheromatosen beteiligt: Einmal die beschädigte Gefäßwand, zum anderen die im Blut zirkulierenden Fette, Gofman glaubte, eine wirksame Therapie für die Atheromatose in der Beeinflussung des Blutfettspiegels zu finden und begann mit der von Svedberg 1940 eingeführten Ultrazentrifuge, die Lipoproteine zu untersuchen.

In der Literatur tauchen die Begriffe Arteriosklerose, Atherosklerose und Atheromatose auf, ohne dass sie eigentlich so recht voneinander unterschieden werden. A. THURNHERR und W. NIEDERBERGER (43) definieren diese Ausdrücke folgendermassen: Arteriosklerose stellt die chronische Erkrankung der Arterien dar, die durch degenerative Prozesse der Intima und Media zu Wandverdickung und Verkalkung sowie zu Elastizitätsverlust und Lumenverengung führt. Bei der Atherosklerose dagegen spielen sich die degenerativen Erscheinungen durch Einlagerungen von Lipoiden, besonders von Cholesterin, ausschliesslich in der Intima ab. Der von Aschoff und Virchow für Zwischengewebsinfiltrationen gebrauchte Begriff der Atheromatose wird in der Literatur der Atherosklerose gleichgestellt. Als Ergebnis vieler Untersuchungen an Kaninchen fand Gofman, dass unter den Lipoiden das Cholesterin atheromatoseähnliche Erscheinungen hervorruft. Die Atherosklerose wird als die Folgeerscheinung einer Lipidstoffwechselstörung angesehen.

Auf diese seine Feststellung wandte nun Gofman die Ergebnisse der Beobachtungen, dass Heparin den Lipoidblutspiegel zu senken vermag, an. In der Tat gelang es auch an zahlreichen Kaninchenversuchen, eine durch Cholesterinverfütterung hervorgerufene Atheromatose durch Heparin zu lindern bzw. zum Verschwinden zu bringen.

Diese Errungenschaften wurden auch auf den Menschen angewandt. R. KELLER (44) berichtet über die Behandlungsergebnisse von 42 Patienten mit arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen des Herzens, der Extremitäten und des Gehirns. Die Behandlung bestand vorwiegend in 3 wöchentlichen Injektionen von je 5000 I. E. Heparin intravenös während 2-3 Monaten und 1-2 Injektionen wöchentlich während weiteren 1-2 Monaten.

Insgesamt betrachtet sind seine Behandlungsergebnisse günstig. Subjektiv tritt bei einem grossen Prozentsatz der Fälle eine wesentliche Besserung oder völlige Beschwerdefreiheit ein, während objektiv der Zustand stationär gehalten oder sogar verbessert werden kann. Das gilt besonders für Fälle mit nicht allzu fortgeschrittenen Veränderungen.

L. HORLICK und L. N. KATZ (45) halten zum Studium der experimentellen Atherosklerose junge Hähnchen für besonders geeignet. Man kann an ihnen sehr leicht durch regelmässige und ausgedehnte Gaben von Cholesterin, und zwar oral, entsprechende krankhafte Veränderungen, die mit der Pathologie der menschlichen Atherosklerose zu vergleichen sind, erzeugen. Man konnte bei einem Zusatz von 0,5%, 1%, 2% und 4% Cholesterin zum Futter direkte Beziehungen zwischen dem Cholesteringehalt der Nahrung, der Dauer der Fütterungsperiode auf der einen und der Schwere der krankhaften Erscheinungen und dem Zeitpunkt ihres Auftretens auf der anderen Seite finden. Interessant ist dabei zu erfahren, dass das eben Gesagte nur in den ersten zehn Wochen der Fütterung zutrifft; in den weiteren Wochen nehmen die Zahl und die Schwere der Veränderungen wieder ab. Der Blutcholesterinspiegel stieg in den ersten Wochen an, während er später etwa gleich hoch blieb. Man nimmt deshalb an, dass nur ein gewisser Teil des Cholesterins aufgenommen werden kann, und dass nach Absättigung des Organismus das Cholesterin durch den Kot ausgeschieden wird. Teilweise konnten schon nach zwei Wochen dieses Versuches die ersten Anzeichen atherosklerotischer Störungen beobachtet werden.

ENGELBERG, KUHN und STERMANN (46) berichten über den Einfluss der Heparinbehandlung auf den Verlauf der menschlichen Arteriosklerose. 105 Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten hatten, wurden einer Heparinbehandlung, mit zweimal wöchentlich 200 mg subcutan, unterzogen. Zum Vergleich gab man 117 Patienten mit ähnlichen Beschwerden physiologische Kochsalzlösung. Nach ca. 20 Monaten Behandlungs- und Beobachtungszeit waren 4 der heparinbehandelten Gruppe und 21 Patienten der Vergleichsgruppe an den Folgen ihrer Herzkrankheit gestorben. Die geringen Heparin Gaben erzeugten keinen anhaltenden Effekt auf die Blutgerinnung, so dass der therapeutische Erfolg des Heparins auf die Verminderung der Lipoproteine im Blut zurückzuführen sein dürfte.

D. M. GRAHAM (47) untersuchte den Einfluss von Heparin auf den Lipoproteinstoffwechsel bei Kaninchen. Durch Verfütterung von Cholesterin erzeugte er eine Vermehrung der hochmolekularen Lipoproteide, welche zugleich mit der Bildung von Aortenatheromen einhergeht. Nach Heparininjektionen war eine deutliche Verminderung der hochmolekularen Lipoproteide zugunsten der niedermolekularen Klasse zu erkennen. Gleichzeitig vermochte er die weitere Atheromentstehung beim Kaninchen damit zu verhindern. In welcher Weise Heparin in den Auf-, Ab- und Umbau der Lipoproteide einzugreifen vermag, konnte Graham nicht in Erklärung bringen. In vitro sei keine Heparinwirkung nachweisbar. Auch beim Menschen zeigt es sich, dass Heparin hochmolekulare Lipoproteide in niedermolekulare zu reduzieren vermag. Bei angina pectoris zum Beispiel sind die hochmolekularen Lipoproteide vermehrt. Heparingaben führen zu einer Verminderung, die mit einer deutlichen Besserung der Beschwerden unter geringerer Benötigung von Nitroglycerin einhergeht.

W. J. ZINN (48) machte am Menschen ähnliche Versuche. Er injizierte zehn Versuchspersonen nach je einer Fettmahlzeit (25gr) auf der Höhe der Lipämie, also drei Stunden nach der Mahlzeit, 100 mg Heparin. Die Änderung der Anzahl der Chylomikronen wurde von einer von Zinn angegebenen Methode erfasst. 30 Minuten nach der Heparininjektion war durchschnittlich eine Verminderung der Chylomikronen auf 36%, nach 60 Minuten auf 40% der Ausgangswerte eingetreten. Nach intravenösen Injektionen verschwand die Alimentäre Lipämie in noch kürzerer Zeit.

R. BOLINGER (49) untersuchte das Verhalten des Serumlipoidspiegels bei Heparininjektionen (50 - 100 mg). Die Bestimmung der Cholesterinwerte führte er nach Schönheimer-Sperry, die der Phospholipoiden nach Fiske und Subba Raw durch. Mit Hilfe der Elektrophorese kontrollierte er die Lipoidbewegung. Dabei fand er, dass das Cholesterin vorwiegend an die  $\beta_2$ -Fraktionen und das Phospholipoid an die  $\alpha_2$ -Fraktionen gebunden zu sein scheint. Ungebundene Lipoiden bezeichnet er als neutrale Fette.

J. UTZ (50) studierte diesen klärenden Effekt des Heparins an 69 Patienten mit arteriosklerotischen Erscheinungen. 11 von 12 Patienten, welche 3 mg Heparin intravenös erhalten hatten, zeigten diesen klärenden Ef-

fekt eine Stunde nach einer fettreichen Mahlzeit; bei einer Heparin-gabe von 20 mg erhöhte sich die Wirkungs-dauer bei allen Patienten auf zwei Stunden. Wurde Heparin gleichzeitig mit dem Fett zugeführt, so liess sich auch nach 3 Stunden keine Änderung im Klärungseffekt erkennen. Nun erhielten die Patienten über drei Tage täglich 100 mg Heparin, dann wurde der Test (Fettmahlzeit + 3 mg Heparin) durchgeführt. Ergebnis: deutliche Unterschiede im Verlauf der Klärung des Plasmas je-ner Patientengruppe gegenüber, die mit Heparin nicht vorbehandelt wor-den war.

L. LOEWE (51) und seine Mitarbeiter gingen von den Beobachtungen von Graham, s.o., aus, wonach Heparininjektionen bei Untersuchungen in der Ultrazentrifuge ausgeprägte Änderungen in den Lipoproteinmolekü-len erkennen lassen. Moleküle mit hohen Svedberg-Einheiten ( $S_f$ ) neh-men ab, während die Zahl der niedermolekularen Anteile ansteigt. Da bei Arteriosklerose höhermolekulare Lipoproteine vermehrt vorkommen, prüfte Loewe ihre Beeinflussbarkeit durch Heparin. Er untersuchte an 57 Patienten mit vorwiegend arteriosklerotischen Veränderungen, nach Ga-ben von 200 bis 400 mg Depothe-parin, die Lipoproteine in der Ultrazen-trifuge. Dabei fiel die hochmolekulare Gruppe mit  $S_f$  35 - 100 fast um 80 % ab, während in den unteren Gruppen die Veränderungen nicht so stark in Erscheinung traten. Für eine optimale Wirkung, die durchschnitt-lich 24 Stunden anhielt, genügten bereits 200 mg Depothe-parin.

THURNHERR (52) führte, auf die Untersuchungen von Gofman und Hahn gestützt, Heparinbehandlung an 48 (24 ambulant und 24 stationär) Pa-tienten durch. 25 Patienten litten an vorwiegend schwerer Coronarsklero-se, 13 an schwerer Gehirnsklerose und 10 an coronaren Beschwerden bei Hypertonie. Bei einer Behandlungsdauer bis zu vier Monaten, bei anfangs 2 ccm, dann 1 ccm Lique-min "Roche" intravenös alle 5 Tage appliziert, kam man zu folgendem Resultat: von den 25 Patienten mit Coronarsklero-se wurden fast alle deutlich gebessert und beschwerdefrei, von den 13 Pa-tienten mit Cerebralsklerose (Durchschnittsalter 72,7 Jhr.) sah man 4 ge-bessert, 8 unverändert und 1 schlechter. Es zeigte sich eine auffällig ra-sche Rückbildung von Hemiparesen bei Apoplexie mit Erholungszeiten von 6 - 8 Wochen. Von den Patienten mit coronaren Beschwerden bei Hypertonie konnten 7 eindeutig gebessert, einer leicht gebessert, einer

unverändert und ein Fall in schlechtem Zustand entlassen werden. Thurnherr schlägt für die Arteriosklerosetherapie mit Anticouglantien bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Thrombosen hohe Dosen vor, da sonst die Gefahr einer tödlich verlaufenden Embolie zu gross ist.

H. SARTORIUS (53) führte auf Grund der Feststellung Kellers (s.o.), dass Heparin auch den Blutdruck zu senken vermag, folgende Versuche durch: 3 - 4 mal wöchentlich wurden auf einen Zeitraum von 2 - 3 Monaten Dosen von 30 mg Heparin zur Anwendung gebracht. Der Behandlung unterstanden 28 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren. Ausserdem wurden Gesamtlipoid-, Lipoidphosphor- und Cholesterinfraktionsbestimmungen im Serum durchgeführt. Von 28 Patienten zeigten 16 einen Blutdruckabfall. Die Untersuchungsergebnisse der Serumlipoidfraktionen waren gleichsinnig. Es kam zu einem Abfall des Gesamtlipoids und zu einer Zunahme des Phosphorlipoids. Der Serumcholesterinspiegel blieb gleich hoch. Das Lipoidspektrum verhielt sich bei der Gruppe der unbeeinflussten wie der beeinflussten Hypertoniker gleich. Eine besondere Bedeutung fällt also den Lipoidstoffwechselveränderungen bei den beobachteten Blutdrucksenkungen nicht zu. Man ist vielmehr der Meinung, dass Heparin mit dem Hypophysen-Nebennierenrindensystem in enger Beziehung steht, nachdem Heparin und ACTH eine gegensinnige Wirkung aufweisen sollen.

L. WEISSBECKER (54) hat die Beeinflussung der ACTH-, Cortison- und Adrenalinwirkung durch Heparin weiter untersucht. Normalen Versuchspersonen gab er: 20 I.E. ACTH allein und in Verbindung mit physiologischen Heparindosen, 100 mg Cortison allein und mit Heparin, 0,5 mg Adrenalin allein und mit Heparin. Gemessen wurde der Eosinophilenabfall und der Anstieg von Brenztraubensäure und Blutzucker. Heparin hemmt in den angewandten physiologischen Dosen von 200 I.E. die Wirkung von ACTH auf die Eosinophilen, den Blutzucker und die Brenztraubensäure, dagegen wird die Wirkung von Cortison und Adrenalin durch die Kombination mit Heparin nicht beeinflusst. Man schliesst daraus, dass ACTH mit Heparin direkt reagiert. Die Adrenalinwirkung, zumindest auf die Eosinophilen, wird offenbar nicht bevorzugt über eine ACTH-Wirkung vermittelt. Vielleicht darf man dem Heparin bei der Steuerung des Hypophysen- Nebennierenrindensystems eine Rolle zuschreiben, die physiologisch bedeutsamer ist als seine gerinnungshemmende Wirkung.

F.K. BELLER (55) befasst sich in einer Arbeit über den Einfluss eines ACTH-Heparin-Regulationssystems mit den Gerinnungsvorgängen im Blut. Der Verfasser geht von den Beobachtungen aus, dass es nach ACTH und Cortison zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit bzw. zur Abnahme einer Blutungsneigung kommen kann. ACTH soll sogar die Heparinwirkung aufheben können. Beller konnte durch Untersuchungen mit dem Harterschen Thrombelastographen mit einer Reihe von ACTH-Präparaten die Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin bestätigen. Es wird nun angenommen, dass tatsächlich ein Heparin-ACTH-System regulierend auf die Blutgerinnungsvorgänge einzugreifen vermag.

L. HORLICK (56) prüfte die Wirkung von Heparin auf Plasmaproteine und experimentelle Atherosklerose. Dabei unterwarf er Kaninchen den üblichen Cholesterin-Fütterungsexperimenten und spritzte gleichzeitig hohe Heparindosen intramuskulär. In seiner ersten Versuchsgruppe befanden sich 39 Kaninchen, in der zweiten 30 Paare je vom gleichen Wurf, um die individuell unterschiedliche Empfänglichkeit für den Fütterungseffekt weitgehend auszuschalten. Sowohl in der einen, als auch in der anderen Gruppe konnte ein deutlicher Unterschied in den arteriosklerotischen Veränderungen und im Cholesteringehalt der Aorten, der chemisch analysiert wurde, zwischen Heparin- und Kontrolltieren festgestellt werden. Grosse Heparindosen vermögen also bei Kaninchen eindeutig die Entwicklung der experimentellen Atherosklerose zu verzögern. Bei diesen Versuchen konnte aber Horlick keine Beeinflussung des Serumlipoidspiegels nachweisen. Er schloss daraus, dass die Heparinwirkung auf der Strukturänderung des Lipoproteins beruht.

H.C. MENG (57) fand bei seinen Untersuchungen über die Heparinwirkung bei Atheromatosen der Kaninchen, dass Heparin auch eine Leberverfettung, durch Cholesterinverfütterung hervorgerufen, in einem gewissen Grade zu unterbinden vermag.

Man hat sich nicht nur im Ausland mit den Fragen Heparin-Fettstoffwechsel-Arteriosklerose auseinandergesetzt, sondern man war seit dem Krieg auch in Deutschland bestrebt, diese Probleme zu lösen. So wurden auch an der Medizinischen Poliklinik in München die letzten Erkenntnisse der Atherosklerose und ihrer Therapie aufgegriffen und weiter ausgebaut.

Die nun feststehende Tatsache, dass Heparin, neben seiner blutgerinnungshemmenden Wirkung, bei Patienten mit Atherosklerose zu Besserung stenokardischer Beschwerden, peripherer Atherosklerose, Cerebralsklerose sowie bei Hypertonie führt, veranlassten N. ZÖLLNER, E. ROTHE-MUND und W. SEITZ (58), nach einem Heparin zu suchen, welches zwar den Fettspiegel im Blut zu senken vermag, aber keine blutgerinnungshemmende Wirkung hat. Es gelang ihnen durch partiellen Abbau von Heparin, eine Substanz darzustellen, die bei voller antilipämischer Wirksamkeit nur noch wenig gerinnungshemmende Aktivität besitzt.

ZÖLLNER und FRINGS (59) beschäftigten sich mit dem Problem der Beeinflussung von Heparin auf die Verwertung von Nahrungsfett. Versuchspersonen wurde ein Fettfrühstück (0,25 ltr. Rahm und 50 gr. Butter) verabreicht. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde Blut abgenommen und untersucht. 2 ccm (10.000 I. E.) Heparin wurden intravenös einem Teil des Personenkreises 2 Stunden nach der Fettmahlzeit injiziert. Der Anstieg des Lipoidspiegels war im Blut bei den einzelnen Versuchspersonen sehr verschieden, der Zeitpunkt des Maximums schwankte zwischen 3 und 6 Stunden nach der Fettmahlzeit. Die Werte für die Gesamtfettsäuren stiegen in allen Fällen zwischen der zweiten und dritten Stunde an. Es zeigte sich aber, dass die Fettsäuren während der ersten 4 Stunden des Versuches bei den Versuchspersonen ohne Heparin laufend zunahmen, bei denen mit Heparin laufend abnahmen.

An Rattenversuchen stellten Zöllner und Frings fest, dass Heparin auf die Fettresorption im Darm keine hemmende Wirkung ausübt.

Die Versuche zeigten, dass unter Heparin die Vermehrung der Neutralfette im Verlauf der alimentären Hyperlipämie geringer ist. Die Heparinwirkung beruht nicht auf einer Verzögerung der Fettresorption, sondern vielmehr auf dem rascheren Verschwinden der Neutralfette aus der Blutbahn, vermutlich durch erhöhte Verbrennung und raschere Ablagerung.

SEITZ und ZÖLLNER (60) stellten fest, dass die "absolute Klärung" (=optische Dichte des lipämischen Plasmas minus Dichte des geklärten Plasmas) und die Geschwindigkeit des Klärungseintrittes eine deutliche Abhängigkeit von der verwendeten Dosis Heparin zeigen. Die Geschwin-

digkeit des Klärungseintrittes war auch noch von der Art des verwendeten Präparates abhängig. Thrombo-Vetren (Promonta) zeigte sich als das aktivere Präparat, konnten doch 100 mg innerhalb von 5 Minuten lipämisches Plasma zur völligen Aufhellung bringen, während andere Präparate erst nach 15 Minuten ihr Wirkungsmaximum erreichten.

Durch regelmässige Anwendung von Depotheparin bei Kaninchen, gegenüber unbehandelten Kontrolltieren, konnte das Auftreten einer Fütterungssklerose abgeschwächt werden.

GOOSENS, GASTPAR, SEITZ (61) stellten experimentelle Untersuchungen über die Aktivierung und Hemmung von Heparin in Plasma und Serum an. Die Verfasser weisen nach, dass Heparin eine hemmende Wirkung hat auch im gereinigten System Thrombinfibrinogen. Ob der zur Heparinwirkung notwendige Co-Faktor an die Albumin- oder Globulinfraktionen gebunden ist, kann man jedoch noch nicht mit Sicherheit feststellen.

Setzt man dem System geringe Mengen Plasma zu, so wird der hemmende Effekt des Heparins sofort deutlich und nimmt erst bei grösserer Verdünnung des Plasmas ab. Bei Zugabe von Serum dagegen tritt zunächst sogar eine geringe Beschleunigung der Gerinnungszeit auf, um dann bei weiterer Serumverdünnung dem gerinnungshemmenden Effekt des Heparins Platz zu machen. Diese Feststellungen gelten nur für "in vitro"-Versuchen.

Sicher sind die Untersuchungen über die physiologische Bedeutung und über die therapeutische Wirkungsbreite des Heparins noch lange nicht abgeschlossen. Aber der bis jetzt erzielte Erfolg zeigt schon, dass nur intensive Forscherarbeit uns im Finden neuer und besserer therapeutischer Mittel weiterhelfen kann.

Die zahlreichen im Rahmen der Atheroskleroseforschung durchgeführten Versuche an Kaninchen mit Cholesterin und Heparin veranlassten uns, folgende Fragen nachzuprüfen:

Wie verteilt sich im Organismus der Kaninchen das verfütterte Cholesterin? Wieviel wird von dem aufgenommenen Cholesterin retiniert und wieviel wieder ausgeschieden? Welchen Einfluss hat darauf das Heparin?

Versuchsordnung, Versuchsdurchführung und Versuchsergebnisse sind in folgendem niedergeschrieben.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Heparin  
auf die Cholesterinablagerung im Organismus  
cholesteringefütterter Kaninchen

Versuchsordnung

Sechzehn Kaninchen von etwa gleichem Alter und Gewicht wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

- Serie I : 7 Kaninchen (Nr.151-157) erhielten 6 mal wöchentlich Cholesterinfutter und 6 mal wöchentlich Depot-Heparin.
- Serie II : 7 Kaninchen (Nr.158-164) erhielten 6 mal wöchentlich nur Cholesterinfutter.
- Serie III : 2 Kaninchen (Nr.165 und 166) dienten als Kontrolltiere und erhielten Normalfutter.

Unsere Fütterungsversuche liefen vom 26. Juni 1956 bis 3. Oktober 1956. Bei unserer Versuchsreihe stellten wir uns als Aufgabe, den Einfluss von Heparin auf die Cholesterinablagerung im Organismus cholesteringefütterter Kaninchen näher zu erforschen.

Gewichtstabelle der Kaninchen zu Beginn der Versuche

|       |     |       |       |       |       |       |       |       |
|-------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Serie | I   | 151   | 152   | 153   | 154   | 155   | 156   | 157   |
|       |     | 2500g | 2450g | 2450g | 2300g | 2350g | 2300g | 2150g |
| Serie | II  | 158   | 159   | 160   | 161   | 162   | 163   | 164   |
|       |     | 2200g | 2200g | 2300g | 2200g | 2500g | 2500g | 2450g |
| Serie | III | 165   | 166   |       |       |       |       |       |
|       |     | 2200g | 2200g |       |       |       |       |       |

### Versuchsdurchführung

1.) Cholesterinfütterung: Mit Ausnahme der beiden Kontrolltiere befanden sich alle Kaninchen einzeln in einem Metallstall. Die Cholesterinzufuhr erfolgte oral zusammen mit dem übrigen Futter, und zwar wie folgt:

- 450 g Kartoffeln (Anfangs 400 g gekochte Kartoffeln und 50 g Wasser. Da aber das Futter sonst zu feucht wurde, ersetzten wir Wasser durch Kartoffeln).
- 150 g Haferflocken
- 50 g Malzzucker
- 50 g Olivenöl zur besseren Resorption des Cholesterins im Darm
- 14 g Cholesterin

Die Kartoffeln wurden zerdrückt und mit den anderen Futterbestandteilen gründlich vermischt. Aus diesem Futtergemisch formten wir 14 Klösse zu je 50 g. Jedes Tier der Serien I und II erhielt 6 mal wöchentlich einen solchen Kloss mit je 1 g Cholesterin. Am 7. Tag gaben wir Normalfutter. In den ersten Wochen wurde die Cholesterinnahrung gut aufgenommen. Als nach einigen Wochen von einzelnen Kaninchen diese Nahrung teilweise verweigert wurde, mischten wir dem Futter gehackte Gelberüben und Grünfutter bei, worauf die Nahrung wieder vollständig angenommen wurde. Futterreste wurden täglich gewogen und das Gewicht registriert; auf die lange Versuchsdauer gesehen waren sie jedoch äusserst gering.

Zu dieser Kost erhielten alle diese Tiere trockenes Brot, Hafer und Grünfutter.

Die Kontrolltiere der Serie III erhielten ausschliesslich Normalfutter bestehend aus Karotten, Kohl, Hafer und trockenem Brot.

2.) Heparininjektion: Die Kaninchen der Serie I erhielten an jedem Fütterungstag regelmässig 2 ccm Depot-Heparin (10 mg Heparin + 20 mg Ephedrin) subcutan gespritzt.

3.) Kotsammeln: Bei allen Kaninchen wurde jede Woche am gleichen Tag der Stall gereinigt und der gesamte Kot in einem für jedes Tier gekennzeichneten Glas getrennt gesammelt. Nachdem der Kot in diesen Gläsern 10 - 15 Stunden in einem Trockenofen gestanden hatte, wurde er fein gemahlen und in einem für jedes Tier gekennzeichneten Gefäß aufbewahrt.

Am Ende der Versuchsreihe wurde der getrocknete und gemahlene Kot gewogen und gut gemischt. Von jedem Kot wurden 3 Doppelbestimmungen auf Cholesterin, und zwar von je 1 g Kot, durchgeführt. (s. a. Organanalysen).

4.) Gewichtskontrolle: Die Versuche liefen über etwa 80 Tage. Sämtliche Tiere wurden öfters gewogen, wobei anfangs nur eine geringe Gewichtszunahme festgestellt werden konnte; später nahmen viele Tiere sogar wieder ab.

5.) Sektion der Versuchstiere: Am Ende der Versuchsreihe wurden die Tiere, im Abstand von einigen Tagen, durch Abschlagen und Ausbluten getötet.

Unmittelbar nach der Tötung wurden die Tiere sezziert und die Befunde wie folgt aufgezeichnet. Besonderes Augenmerk richteten wir auf atheromatöse Veränderungen im gesamten Verlauf der Aorta bis zu ihrer Verzweigungsstelle. Aorta, Leber, Nieren und Nebennieren, sowie Milz und ein Stück des musculus erector trunci wurden für die späteren quantitativen Cholesterinbestimmungen herausgenommen und gewogen.

6.) Cholesterinbestimmung: Jeweils 1 g der oben erwähnten Organe, bzw. die Aorta bis zu ihrer Aufzweigung, wurden ebenso wie der Kot zur Doppelbestimmung in 2 Rundkolben genauestens abgewogen und mit 20 ccm einer 50 %igen alkoholischen Kalilauge 3 Stunden lang im Wasserbad bei 80 Grad Cel. mit Rücklaufkühler nach Dimroth verseift. Nach dem Abkühlen führt man den Extrakt quantitativ mit 20 ccm Aqua dest. in mehreren Portionen in einen 250 ccm Scheidetrichter. Der Rundkolben wird zuletzt mit 5 ccm Alkohol nachgespült. Mit je 40 ccm Äther wird nun 4 mal extrahiert. Nach gründlichem Absetzen der Kotteilchen wird der überstehende Äther durch Absaugen mit der Wasserstrahlpumpe in einen 250 ccm Rundkolben überführt. Der Kotrückstand wird entfernt.

Aus diesem Extrakt wäscht man nun im Scheidetrichter die Seifen solange aus, bis eine Lackmusuntersuchung eine neutrale Reaktion ergab. Die so gewaschenen Ätherauszüge werden mit Hilfe von 5 ccm Alkohol in die Rundkolben überführt und im Vacuum bis auf etwa 5 ccm eingedampft. Nun gibt man den eingedampften Extrakt in ein 50 ccm Kölbchen und füllt mit Aceton-Alkohol bis zur Marke auf.

Die Cholesterinbestimmung führten wir nach dem Verfahren von Schönheimer-Sperry mit einer kleinen Abänderung durch, wobei die Cholesterinwerte colorimetrisch mit Hilfe der Liebermann-Burchardtschen Farbreaktion ermittelt wurden.

Verfahren: Aus diesen 50 ccm-Kölbchen pipetiert man nun zur Doppelbestimmung genau je 3 ccm in 2 dickwandige Zentrifugengläser. Da die anschliessende Fällung mit Digitonin im leicht sauren Stadium stattfinden soll, setzt man jedem Gläschen 1 Tropfen Essigsäure zu.

Nun wird mit Digitonin gefällt:  $1/2$  Digitoninlösung pro ccm Untersuchungslösung. Zur völligen Ausfällung bleiben die Gläser über Nacht stehen.

Der an der Wand haftende Niederschlag wird am nächsten Morgen mit Glasstäben, die an den Enden abgeplattet sind, abgelöst. Die Gläser werden dann nach Entfernung des Glasstabes 5 - 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert. Um eine Verwechslung zu vermeiden, kommen die Glasstäbe in eine nummerierte Aufhängevorrichtung. Dann wird die überstehende Flüssigkeit mit einer feinen Kapillare an der Wasserstrahlpumpe bis auf ein ccm abgesaugt. Man gibt nun in jedes Glas 5 ccm Aceton-Äther, wirbelt kräftig auf und zentrifugiert wieder. Nach erneutem Absaugen wiederholt man den ganzen Vorgang noch einmal mit Äther. Die letzten Ätherreste werden im Wasserbad abgedampft.

Farbreaktion: Der trockene Rückstand wird in 2 ccm Eisessig, evtl. unter Erwärmen auf 60 Grad Cel., gelöst. Nach kurzem Abkühlen werden in jedes Glas 2 ccm einer Mischung aus 20 : 1 Essigsäureanhydrid : Schwefelsäure  $D = 1,84$  im Abstand von 1 Minute gegeben und mit den Glasstäben gerührt, bis keine Schlieren mehr zu erkennen sind. Dann kommen diese Gläser für genau eine Stunde in die Dunkelkammer.

Ablesung: Nach genau einer Stunde wird im Photometer mit Filter 578 abgelesen, für jede Ablesung mit Doppelmessung 1 Minute.

Berechnung: Der Extinktionswert wird auf einer Eichkurve eingetragen und der Cholesterin-mg-Wert abgelesen.

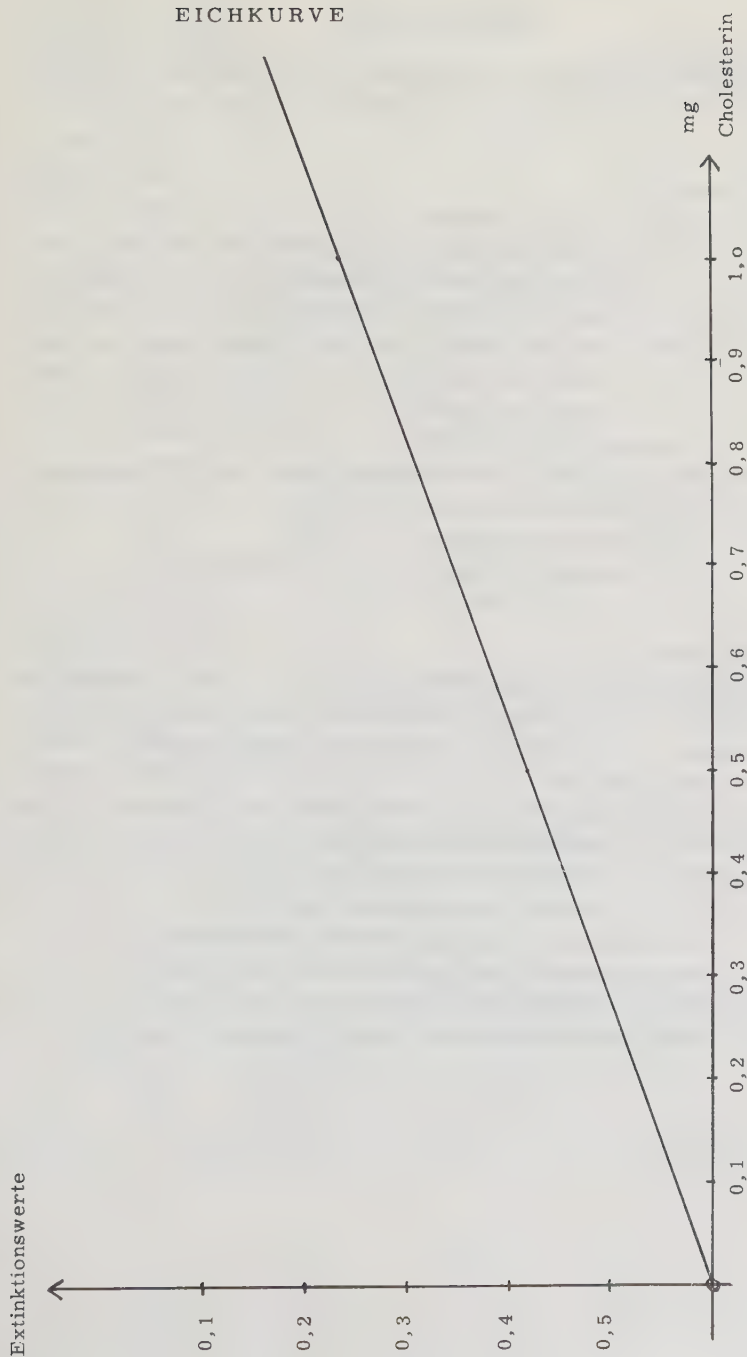
$$\text{mg Gesamt} \frac{100}{0,12} = \text{mg \% Gesamtchol.}$$

Zur Ausschaltung von Temperatureinflüssen haben wir jedesmal von der Farbreaktion ab eine Probe mit bekanntem Cholesteringehalt (Eichlösung) mitlaufen lassen und so jedesmal eine neue Eichung vorgenommen.

Erstellung einer Eichkurve: Wir haben uns zu Beginn der Cholesterinbestimmungen eine Eichlösung durch exaktes Wiegen und Messen in einem Messkolben aus 50 mg Cholesterin und 50 ccm Eisessig hergestellt, so dass in 1 ccm dieser Lösung 1 mg Cholesterin enthalten war. Bei jeder Ablesung liessen wir nun je eine Doppelbestimmung mit 1 mg und 0,5 mg Cholesterin mitlaufen und erhielten damit für unsere Eichkurve neben dem Nullpunkt noch zwei weitere Punkte. Die Kurven stellten eine Gerade dar, und unterschieden sich bei den einzelnen Ablesungen nur in ihrem Neigungswinkel, welche auf die verschiedenen Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsschwankungen zurückzuführen sind. Die Eichkurve erstellt man am besten auf Millimeterpapier, wobei auf der Abszisse die Cholesterinwerte in mg, auf der Ordinate die Extinktionswerte einzutragen sind. Die so erhaltene Kurve ermöglicht es, den Gehalt einer Lösung an Cholesterin durch die Farbreaktion und deren Extinktionsmessung direkt aus der Kurve abzulesen.

Eichkurve siehe Tafel.

## EICHKURVE



VersuchsergebnisseSektionsprotokoll I

Kaninchen Nr. 151 (Cholesterin + Heparin)

Sektion am 24. 9. 56

Anfangsgewicht: 2500 g

Endgewicht: 1950 g

AZ und EZ mässig

Thorax: Herz: o. B.

Lunge: massives Empyem

Aorta: Nur am Abgang der Art. anonyma kleine, kaum stecknadelkopfgrosse Auflagerungen. Im übrigen Bereich makroskopisch nichts erkennbar.

Abdomen: Leber: etwas vergrössert, glänzende griespuddingartige Oberfläche, gelblich braun, körnelige Schnittfläche, brüchige Konsistenz.

Peritoneum und Omentum: o. B.

Nieren: Farbe und Grösse normal, glatte spiegelndglänzende Oberfläche, Schnittfläche o. B.

Nebennieren: vergrössert

Milz: etwas vergrössert, rotbraun, gelblich getigert, Konsistenz brüchig.

Sektionsprotokoll II

Kaninchen Nr. 152 (Cholesterin + Heparin)

Sektion am 24. 9. 56

Anfangsgewicht: 2450 g Endgewicht: 2200 g

AZ schlecht, EZ gut seit 20. 9. hintere Extremitäten gelähmt

Thorax: Lunge und Herz: o. B.

Aorta: Nur eine einzige Ablagerung am Abgang der Art. anonyma erkennbar. Sonst glatt.

Abdomen: Leber: normale Grösse und Farbe, Oberfläche glatt spiegelndglänzend, Schnittfläche fest.

Peritoneum und Omentum: mit Zysten durchsetzt

Nieren: normal gross, glatt glänzend, Schnittfläche o. B.

Nebennieren: etwas vergrössert

Milz: normale rotbraune, glatte, spiegelnde Oberfläche.

### Sektionsprotokoll III

Kaninchen Nr. 153 (Cholesterin + Heparin)

Sektion am: 28.9.56

Anfangsgewicht: 2450 g

Endgewicht: 2410 g

AZ und EZ gut

Thorax: Herz: o.B.

Lunge: kleines Empyem

Aorta: Mit Ausnahme von kaum sichtbaren Auflagerungen im Bereich des Aortenbogens vollständig glatt.

Abdomen: Leber: vergrössert, hellbraune, griessartige spiegelndglänzende Oberfläche, normale feste Schnittfläche und Konsistenz.

Peritoneum und Omentum: o.B.

Nieren: spiegelnd, glänzend, griessartig.

Nebennieren: klein-bohnenförmig, abgeplattet, weisslich-gelbe Felderung, stecknadelkopfgrosse Auflagerungen.

Milz: normale Grösse, glatt, glänzend.

### Sektionsprotokoll IV

Kaninchen Nr. 154 (Cholesterin + Heparin)

Sektion am 28.9.56

Anfangsgewicht: 2300 g

Endgewicht: 2000 g

AZ und EZ mittelmässig

Thorax: Herz und Lunge o.B.

Aorta: keine Auflagerungen makroskopisch sichtbar.

Abdomen: Leber: vergrössert, hellbraune, griessartige, spiegelndglänzende Oberfläche, normale feste Schnittfläche und Konsistenz.

Peritoneum und Omentum: o.B.

Nieren: spiegelndglänzend, griessartig.

Nebennieren: klein-bohnenförmig, abgeplattet, weisslich gelbe Felderung, stecknadelkopfgrosse Auflagerungen.

Milz: normale Grösse, glatt glänzend.

Kaninchen Nr. 155 ging nach 48 Versuchstagen ad exitum. Keine Sektion

AZ und EZ gut

Thorax: Herz und Lunge: o.B.

Aorta: starke Einlagerungen im Bereich der Klappen und des Aortenbogens und am Abgang der Art. anonyma, nicht an den Intercostalabgängen

Abdomen: Leber: etwas vergrössert, glatte spiegelnde, rotbraune, gelblich getigerte Oberfläche. Schnittfläche brüchig

Peritoneum und Omentum: ohne Zysten

Nieren: normale Grösse, Farbe und Schnittfläche, spiegelnd glatte Oberfläche

Nebennieren: gelblich-weiße Farbe, Mark verdrängt, Rinde sehr verbreitet

Milz: dunkelrot, normale Farbe, Grösse und Konsistenz.

### Sektionsprotokoll VIII

Kaninchen Nr. 159

(Cholesterin)

Sektion am: 23.9.56

Anfangsgewicht: 2200 g Endgewicht: 1520 g

AZ und EZ schlecht, hintere Extremitäten seit 7.9. gelähmt

Thorax : Herz und Lunge: o.B.

Aorta: vollkommen glatt, keine zirkumskripten Auflagerungen makroskopisch sichtbar.

Abdomen: Leber: normale Grösse, glatte glänzende, gelblich-braun getigerte Oberfläche, Schnittfläche griessartig, gelbliche Körnelung, Konsistenz brüchig

Peritoneum und Omentum: o.B.

Nieren: normale Grösse und Farbe

Nebennieren: ohne auffälligen Befund

Milz: normale Grösse, Farbe und Konsistenz

### Sektionsprotokoll IX

Kaninchen Nr. 160

(Cholesterin)

Sektion am: 28.9.56

Anfangsgewicht: 2300 g Endgewicht: 2610 g

AZ und EZ gut

- Thorax : Herz: o.B.  
 Lunge: Spitzenempyem  
 Aorta: deutlich sichtbare zirkumskripte Auflagerungen an der Abgangsstelle der Art. anonyma, sonst keine Veränderungen
- Abdomen: Leber: hellbraun bis dunkelbraun getigert, spiegelndglänzende Oberfläche, feste Konsistenz  
 Peritoneum und Omentum: mit zahlreichen Zysten durchsetzt  
 Nieren: gelblich-braun, spiegelndglänzend, grissartig  
 Nebennieren: etwas vergrössert, gelblich weiss, breite Rinde wenig Mark  
 Milz: normale Grösse, dunkelrot glänzend

#### Sektionsprotokoll X

- Kaninchen Nr. 161 (Cholesterin)  
 Anfangsgewicht: 2200 g Endgewicht: wurde nicht  
 AZ und EZ schlecht, Exitus am 15.9.56 festgestellt
- Thorax: Geringe kaum stecknadelkopfgrosse Auflagerungen am Abgang der Art. anonyma. Im übrigen Bereich der Aorta keine Auflagerungen. Sonst wurde kein Protokoll verfasst.

#### Sektionsprotokoll XI

- Kaninchen Nr. 162 (Cholesterin) Sektion am: 3.10.56  
 Anfangsgewicht: 2500 g Endgewicht: 2200 g
- AZ und EZ gut
- Thorax : Herz und Lunge: o.B.  
 Aorta: Sichtbare mittelstarke Auflagerungen im Bereich des Aortenbogens und der Intercostalabgänge
- Abdomen: Leber: klein, beige-braun getigert, glänzende, griessartige Oberfläche, weiche brüchige Konsistenz und Schnittfläche. Die Leber ist sehr gelappt.  
 Nieren: normale Grösse und Form, fahle braune Farbe, etwas griessartige, spiegelnde Oberfläche

Nebennieren: normale Grösse, gelblich weisse papierdünne Rinde, viel Mark, sahnige Konsistenz.

Milz: o.B.

### Sektionsprotokoll XII

Kaninchen Nr. 163 (Cholesterin) Sektion am: 3. 10. 56  
Anfangsgewicht: 2500 g Endgewicht: 2400 g

AZ und EZ gut

Thorax : Herz und Lunge: o.B.

Aorta: Starke Auflagerungen im Bereich des Aortenbogens, besonders am Abgang der Art. anonyma, sonst nur an einzelnen Intercostalabgängen Auflagerungen sichtbar.

Abdomen: Leber: klein, rötlich-braun, klein getigert, etwas griessartig, spiegelnde Oberfläche und Schnittfläche, feste Konsistenz

Peritoneum und Omentum: ohne Zysten, leichter Ascites

Nieren: normale Grösse, Farbe und Gewicht, schmale Rinde, breites Mark

Nebennieren: normale Grösse; gelbliche Einlagerungen an der Mark-Rindengrenze und an der Oberfläche, weisslich gelbe Farbe

Milz: vergrössert, sonst o.B.

### Sektionsprotokoll XIII

Kaninchen Nr. 164 (Cholesterin) Sektion am 22. 9. 56  
Anfangsgewicht: 2450 g Endgewicht: 1650 g

AZ gut, EZ mässig

Thorax: Herz und Lunge: o.B.

Aorta: deutlich sichtbare, bis zu stecknadelkopfgrosse Auflagerungen im Bereich des Aortenbogens und an der Abgangsstelle der Art. anonyma, aber nicht an den Intercoastalabgängen

Abdomen: Leber: glatt, glänzendspiegelnd, ganz gelb  
 Nieren: dunkelbraun, glatt  
 Nebennieren: weisslich-gelb, glatt  
 Milz: dunkelrot, derb

#### Sektionsprotokoll XIV

Kaninchen Nr. 165 (Kontrolle)                      Sektion am: 9.10.56  
                                          Anfangsgewicht: 2200 g      Endgewicht: 3200 g

AZ und EZ sehr gut

Thorax:      Herz und Lunge: o.B.  
                  Aorta: im gesamten Verlauf vollkommen glatt, keinerlei  
                                  Auflagerungen sichtbar

Abdomen: Leber: gross, rötlich-grau spiegelnd, glatte Ober- und  
                                  Schnittfläche, feste Konsistenz  
                  Peritoneum und Omentum: o.B.  
                  Nieren: normale Grösse, weisslich gelb, Mark und Rinde zu  
                                  gleichen Teilen  
                  Nebennieren: weisslich-gelb, normale Grösse  
                  Milz: dunkelrot, derb

#### Sektionsprotokoll XV

Kaninchen Nr. 166 (Kontrolle)                      Sektion am: 9.10.56  
                                          Anfangsgewicht: 2200 g      Endgewicht: 3500 g

AZ und EZ sehr gut

Thorax :      Herz und Lunge: o.B.  
                  Aorta: keinerlei Auflagerungen, im gesamten Bereich voll-  
                                  kommen glatt

Abdomen: Leber: gross, rotbraun spiegelnd, glatte Ober- und Schnitt-  
                                  fläche, feste Konsistenz  
                  Peritoneum und Omentum: mit Zysten durchsetzt  
                  Nieren: normale Grösse, Farbe und Schnittfläche  
                  Nebennieren: normal gross, Mark und Rinde zu gleichen Teil-  
                                  len, weisslich-gelb  
                  Milz: o.B.

### Kotanalysen

| ase<br>r | 2<br>mg<br>Probe | 3<br>mgChol<br>g Kot | 4<br>mgChol<br>gKot-LW | 5<br>Kotgew<br>in g | 6<br>gChol<br>im Kot<br>4 . 5 | 7<br>Fütterungs-<br>tage | 8<br>gChol<br>Aufn | 9<br>gChol<br>retin<br>8 - 6 |
|----------|------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|
| 1        | 0,658            | 32,90                | 32,84                  | 938                 | 30,82                         | 78                       | 75                 | 44,18                        |
| 2        | 0,743            | 37,15                | 37,09                  | 830                 | 30,87                         | 78                       | 76                 | 45,22                        |
| 3        | 0,670            | 33,50                | 33,44                  | 1027                | 34,36                         | 82                       | 74                 | 39,46                        |
| 4        | 0,684            | 34,20                | 34,14                  | 942                 | 32,18                         | 82                       | 73                 | 40,82                        |
| 5        | 0,652            | 32,60                | 32,54                  | 389                 | 12,66                         | 48                       | 46                 | 33,34                        |
| 6        | 0,608            | 30,40                | 30,34                  | 944                 | 28,67                         | 76                       | 70                 | 41,33                        |
| 7        | 0,560            | 28,00                | 27,94                  | 574                 | 16,04                         | 49                       | 44                 | 27,96                        |
| 8        | 0,920            | 46,00                | 45,94                  | 644                 | 29,61                         | 57                       | 53                 | 23,39                        |
| 9        | 0,560            | 28,00                | 27,94                  | 993                 | 27,73                         | 70                       | 68                 | 40,27                        |
| 0        | 0,401            | 20,05                | 19,99                  | 1294                | 25,87                         | 82                       | 76                 | 50,13                        |
| 1        | 0,643            | 32,15                | 32,09                  | 788                 | 25,29                         | 71                       | 70                 | 44,71                        |
| 2        | 0,654            | 32,70                | 32,64                  | 1030                | 33,62                         | 86                       | 83                 | 49,38                        |
| 3        | 0,633            | 31,65                | 31,59                  | 1086                | 34,30                         | 86                       | 83                 | 48,70                        |
| 4        | 0,770            | 38,50                | 38,44                  | 628                 | 24,08                         | 77                       | 73                 | 48,92                        |
| 5        | 0,120            | 0,06 = LW = Leerwert |                        |                     |                               | 104 Normalfutter         |                    |                              |
| 6        | 0,120            | 0,06 " " "           |                        |                     |                               | 104 Normalfutter         |                    |                              |

Tabelle 1

### Gewichte der Organe in Gramm

| Serie | Organ  | 151   | 152   | 153  | 154   | 156  | 157  | Summe | M-W    |
|-------|--------|-------|-------|------|-------|------|------|-------|--------|
| I     | Leber  | 89,4  | 83,5  | 89,0 | 103,7 | 69,8 | 68,0 | 502,6 | 83,9   |
|       | Milz   | 2,4   | 0,9   | 1,9  | 1,0   | --   | 0,77 | 6,97  | 1,39   |
|       | Nieren | 14,2  | 16,0  | 12,1 | 12,4  | 12,7 | 11,6 | 78,6  | 13,1   |
|       | Nb. N. | 1,2   | 0,85  | 1,15 | 0,65  | 0,7  | 0,35 | 4,70  | 0,783  |
| Serie | Organ  | 158   | 159   | 160  | 162   | 163  | 164  | Summe | M-W    |
| II    | Leber  | 115,5 | 57,0  | 80,9 | 58,5  | 65,5 | 63,1 | 440,5 | 73,4   |
|       | Milz   | 1,3   | 0,7   | 1,0  | 1,4   | 1,9  | 4,1  | 10,6  | 1,77   |
|       | Nieren | 12,2  | 11,9  | 12,9 | 10,4  | 13,5 | 14,0 | 74,7  | 12,45  |
|       | Nb. N. | 0,5   | 0,9   | 1,6  | 0,9   | 0,8  | 1,1  | 5,8   | 0,967  |
| Serie | Organ  | 165   | 166   |      |       |      |      | Summe | M-W    |
| III   | Leber  | 111,5 | 134,2 |      |       |      |      | 245,7 | 122,85 |
|       | Milz   | 1,1   | 1,3   |      |       |      |      | 2,4   | 1,2    |
|       | Nieren | 14,2  | 12,8  |      |       |      |      | 27,0  | 13,5   |
|       | Nb. N. | 0,7   | 0,5   |      |       |      |      | 1,2   | 0,6    |

Tabelle 2

Serie IOrgananalysen

| Organ  | 151     | 152    | 153    | 154    | 156    | 157    | Summe   | M-W    |
|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| mg/g   | 16,62   | 7,63   | 8,33   | 3,92   | 4,39   | 8,5    | 49,39   | 8,23   |
| Leber  |         |        |        |        |        |        |         |        |
| mg/Or  | 1486,00 | 637,00 | 741,20 | 406,00 | 303,00 | 578,00 | 4151,20 | 691,80 |
| mg/g   | 30,0    | 6,44   | 10,0   | 3,83   | ---    | 6,16   | 56,43   | 11,28  |
| Milz   |         |        |        |        |        |        |         |        |
| mg/Or  | 72,0    | 5,80   | 19,0   | 3,83   | ---    | 4,75   | 105,83  | 21,07  |
| mg/g   | 7,74    | 4,87   | 4,5    | 3,33   | 4,33   | 4,37   | 29,14   | 4,86   |
| Nieren |         |        |        |        |        |        |         |        |
| Mg/Or  | 109,90  | 78,0   | 54,4   | 39,8   | 55,0   | 50,7   | 387,8   | 64,66  |
| mg/g   | 20,85   | 17,31  | 20,29  | 24,09  | --     | 26,09  | 108,63  | 21,72  |
| Nb. N. |         |        |        |        |        |        |         |        |
| mg/Or  | 25,02   | 11,30  | 23,30  | 15,70  | --     | 9,13   | 84,45   | 16,89  |
| Muskel |         |        |        |        |        |        |         |        |
| mg/g   | 4,45    | 3,38   | 2,08   | 1,83   | 1,33   | 3,38   | 16,45   | 2,74   |
| Aorta  |         |        |        |        |        |        |         |        |
| mg/Or  | 0,275   | 0,160  | 0,220  | 0,135  | 0,075  | 0,115  | 0,98    | 0,163  |

Tabelle 3

Serie II

| Organ  | 158    | 159   | 160   | 162   | 163   | 164   | Summe  | M-W    |
|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| mg/g   | 27,50  | 7,58  | 11,92 | 10,67 | 8,75  | 11,67 | 78,09  | 13,01  |
| Leber  |        |       |       |       |       |       |        |        |
| mg/Or  | 3162,0 | 432,1 | 963,9 | 623,5 | 573,0 | 737,5 | 6496,0 | 1082,0 |
| mg/g   | 14,74  | 5,84  | 8,82  | 6,37  | 4,76  | 17,08 | 75,61  | 9,6    |
| Milz   |        |       |       |       |       |       |        |        |
| mg/Or  | 19,16  | 4,09  | 8,82  | 8,92  | 9,04  | 73,42 | 123,45 | 20,57  |
| mg/g   | 5,16   | 5,16  | 4,42  | 4,33  | 4,42  | 4,67  | 28,16  | 4,69   |
| Nieren |        |       |       |       |       |       |        |        |
| mg/Or  | 62,99  | 61,45 | 56,99 | 44,21 | 59,61 | 65,25 | 350,50 | 58,41  |
| mg/g   | 20,82  | 16,38 | 17,99 | 28,06 | 28,02 | 33,42 | 144,69 | 24,11  |
| Nb. N. |        |       |       |       |       |       |        |        |
| mg/Or  | 10,42  | 14,44 | 28,76 | 25,25 | 22,42 | 36,76 | 138,05 | 23,0   |
| Muskel |        |       |       |       |       |       |        |        |
| mg/g   | 2,33   | 3,83  | 2,67  | 2,08  | 1,75  | 1,5   | 14,16  | 2,36   |
| Aorta  |        |       |       |       |       |       |        |        |
| mg/Or  | 0,110  | 0,165 | 0,140 | 0,275 | 0,235 | 0,340 | 1,265  | 0,21   |

## Serie III

| Organ        | 165   | 166   |  | Summe  | M-W   |
|--------------|-------|-------|--|--------|-------|
| ng/<br>Leber | 2,84  | 2,92  |  | 5,76   | 2,88  |
| ng/Or        | 316,2 | 391,0 |  | 707,20 | 353,6 |
| ng/g         | 4,02  | 3,97  |  | 7,99   | 3,99  |
| Milz         |       |       |  |        |       |
| ng/Or        | 4,42  | 5,05  |  | 9,50   | 4,75  |
| ng/g         | 4,75  | 4,08  |  | 8,83   | 4,41  |
| Nieren       |       |       |  |        |       |
| ng/Or        | 67,45 | 52,25 |  | 119,70 | 59,85 |
| ng/g         | 6,07  | 8,82  |  | 14,89  | 7,44  |
| Nb. N.       |       |       |  |        |       |
| ng/Or        | 4,03  | 4,42  |  | 8,71   | 4,35  |
| Muskel       |       |       |  |        |       |
| ng/Or        | 1,75  | 1,35  |  | 3,08   | 1,54  |
| Aorta        |       |       |  |        |       |
| ng/Or        | 0,10  | 0,105 |  | 0,205  | 0,10  |

Tabelle 5

| Mittelwerte | Leber |         |           | Milz  |         |           |
|-------------|-------|---------|-----------|-------|---------|-----------|
|             | mg/g  | mg/Org. | Organgew. | mg/g  | mg/Org. | Organgew. |
| Serie I     | 8,23  | 691,8   | 83,9      | 11,28 | 21,07   | 1,39      |
| Serie II    | 13,01 | 1082,0  | 73,4      | 9,6   | 20,57   | 1,77      |
| Serie III   | 2,88  | 353,6   | 122,85    | 3,99  | 4,75    | 1,2       |

| Mittelwerte | Nieren |         |           | Nb. N. |         |           | Muskel |
|-------------|--------|---------|-----------|--------|---------|-----------|--------|
|             | mg/g   | mg/Org. | Organgew. | mg/g   | mg/Org. | Organgew. | mg/g   |
| Serie I     | 4,86   | 64,66   | 13,10     | 21,72  | 16,29   | 0,783     | 2,74   |
| Serie II    | 4,69   | 58,41   | 12,45     | 24,12  | 23,0    | 0,967     | 2,36   |
| Serie III   | 4,42   | 59,85   | 13,50     | 7,45   | 4,35    | 0,6       | 1,54   |

## Zusammenfassung und Diskussion

Vergleichen wir die Sektionsprotokolle der Serie I, also der Kaninchen mit Cholesterinfutter + Heparin, mit denen der Serie II, nur Cholesterinfutter, und mit den Sektionbefunden der Serie III, Kontrolltiere, so kann man folgende Feststellungen treffen:

1.) Alle Tiere erwiesen sich als etwas kränklich und den Anforderungen einer solchen Versuchsreihe nicht sehr gewachsen. Ausser den Kontrolltieren nahmen nur wenige Kaninchen an Gewicht zu, einige verloren sogar an Gewicht. Die Gründe hierfür sind wohl darin zu suchen, dass einmal die auf Seite 25 angegebene Cholesterinfuttermischung für Kaninchen unphysiologisch war, dass andererseits aber die Zusatznahrung, also Hafer, Grünfutter und Brot, sich als zu wenig erwies. Wir gaben nämlich nur dann Zusatznahrung, wenn der Kartoffelcholesterinkloss vollständig aufgefressen war. Hier wäre zu überlegen, ob sich nicht in weiteren Versuchen eine Cholesterinfütterung mittels Magensonde als vorteilhafter, wenn auch mühsamer erweisen würde.

2.) Die Aorten zeigten im wesentlichen die gleichen Befunde, wie sie von Meiler in seiner Dissertationsarbeit an der Medizinischen Poliklinik in München 1954 erhoben wurden. Makroskopisch konnten auch wir in den meisten Fällen einen deutlichen Unterschied in der Beschaffenheit der Aortenwände der Serie I gegenüber Serie II und III feststellen. Bei den Heparintieren fanden wir weit weniger atheromatöse Auflagerungen als bei den nicht-gespritzten Tieren. Dass die Atheromatose bei den heparingespritzten Tieren nicht ganz verdrängt werden konnte, dürfte wohl in den hohen Cholesteringaben im Vergleich zu den kleinen Heparindosen begründet sein.

3.) Was die Ursache für die Lähmung der hinteren Extremitäten bei den Kaninchen Nr. 152 und Nr. 159 gewesen sein mag, konnten wir nicht feststellen. Unsere Annahme, dass sie vielleicht von den Heparineinspritzungen herrühren könne, war nicht aufrecht zu erhalten, da Nr. 159 keine einzige Injektion bekam.

Überblickt man zusammenfassend die Kotanalysen (Tab. 1), so fällt auf, dass die Cholesterinausscheidung der Cholesterinaufnahme parallel geht, ohne signifikante Unterschiede zwischen Serie I und II. Heparin scheint

auf die Cholesterinausscheidung und primär auf die Cholesterinresorption im Darm keinen Einfluss auszuüben. Die retinierte Cholesterinmenge entspricht etwa dem 1,4-fachen der Cholesterinausscheidung. Es wäre bei anderen Versuchen interessant festzustellen, wie hoch die tägliche oder wenigstens wöchentliche Cholesterinausscheidung bei den einzelnen Kaninchen ist. Wahrscheinlich liegt sie zu Beginn einer solchen Versuchsreihe recht niedrig, solange der Organismus noch Cholesterin zu speichern vermag, um später anzusteigen.

Dass der Organismus Cholesterin zu speichern vermag, beweisen die Organanalysen (Tab. 3-5 und 6). Wenn man auch aus den Organengewichten (Tab. 2) keine merklichen Cholesterineinlagerungen ersehen kann, so zeigen die Organe der cholesteringefütterten Tiere gegenüber den Kontrolltieren in der Analyse doch erheblich höheren Cholesteringehalt. Aber auch hier findet man keine signifikanten Unterschiede zwischen Heparintieren und nicht gespritzten Tieren.

Um die Ergebnisse statistisch auswerten zu können, müsste man die Cholesterinversuche in grossem Rahmen durchführen. Bei 16 Kaninchen lassen sich die Versuchsergebnisse nicht prozentual auswerten. Immerhin ist es sehr wertvoll zu wissen, dass Heparin auf die Cholesterinretention und -ausscheidung wahrscheinlich wenig Einfluss hat und dass das im Darm resorbierte Cholesterin in den Organen gespeichert werden kann. Und zwar vermögen, im Vergleich zu den Kontrolltieren, die Nebennieren am meisten, Muskel und Aorta am wenigsten, Cholesterin zu speichern; dazwischen liegen Leber, Milz und Nieren. Ob und wieviel von dem resorbierten Cholesterin im Organismus wieder ab- oder umgebaut wird, konnten wir in unserer Versuchsreihe nicht ermitteln; wir hätten dann Kaninchen in toto auf Cholesterin analysieren müssen.

Gleichzeitig mit diesen Versuchen bestimmte L. Zmyj jede Woche den Blutcholesterinspiegel aller Kaninchen der Serie I und II, sowie der Kontrolltiere. Versuchsanordnung, -durchführung und -ergebnisse hat sie in ihrer Dissertationsarbeit an der Münchener Medizinischen Poliklinik niedergeschrieben.

Es wäre wünschenswert, wenn bei weiteren Versuchsreihen in der Versuchsdurchführung einige unserer oben angeführten Punkte Berücksichtigung finden könnten, weil damit noch aufschlussreichere Versuchsergebnisse zu erwarten sind.

### Literaturangaben

Die angegebene Literatur musste teilweise aus Referaten entnommen werden, da nicht alle Originalarbeiten erhältlich waren.

- 1) J. Mc Lean, Amer. J. Physiol. 41, 250 (1916)
- 2) W. H. Howell, Harvey Lect. (Amer.) 17, 12 (1912)
- 3) A. Schmitz und A. Fischer,  
Hoppe Seylers Z. 222, 155 (1933)  
Hoppe Seylers Z. 236, 1 (1935)
- 4) A. F. Charles und D. A. Scott,  
J. biol. Chem. 102, 425 (1933)
- 5) E. Jorpes, Biochem. J. 29, 1817 (1935)
- 6) E. Jorpes und S. Bergström,  
Hoppe Seylers Z. 244, 253 (1936)  
J. of biol. Chem. 118, 447 (1937)
- 7) A. Jores und A. Detzel, Klin. Wschr. 641, 26 (1940)
- 8) H. Holmgren und O. Wilander,  
Z. mikroskop. anatom. Forschg. 42, 242  
(1937)
- 9) E. Jorpes, Z. mikroskop. anatom. Forschg. 42, 279  
(1937)
- 10) J. Mellanby, Proc. Roy. Soc. B 116, I (1934)
- 11) A. Schmitz und L. Kühl, Hoppe Seylers Z. 234, 212 (1935)
- 12) J. H. Ferguson, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)  
37, 23
- 13) A. J. Quick, Amer. J. Physiol. 115, 317 (1936)
- 14) A. Fischer, Biochem. Z. 240, 257 (1931)
- 15) C. Crafoord, Acta chir. Scand. (Schwed.) 74, 407 (1937)

- 16) N. Reinert und A. Winterstein,  
Arch. internat. Pharmacodynamie 62, 47  
(1939)
- 17) W. Heim, Münch. med. Wschr. 1157 (1938)
- 18) G. Zimmer, Dtsch. Mil. arzt 4 (1938)
- 19) G. Sack, Klin. Wschr. 280 (1940)
- 20) A. Jores und A. Detzel,  
Klin. Wschr. 641, 26 (1940)
- 21) E. Jorpes, Oxford med. Publikations London, Humphrey  
Milford (1939)
- 22) P. Hedenius, Lancet 1186 (1937)
- 23) H. Knoll und O. Schürch,  
Lancet 1387 (1938)
- 24) E. Sköld, Acta med. scand. 88, 450 (1936)
- 25) J. Clemens, Dtsch. med. Wschr. 1043 (1938)  
Fschr. Ther. 16, 235 (1940)
- 26) Tretow, W.Z.F.: Chirurgie 51 (1937)
- 27) H. H. Schmid, Med. Klin. 469, 17 (1949)
- 28) W. Heim, Dtsch. med. Wschr. 586 (1939)
- 29) O. Schürch, Helvet. med. Acta 1, 22, (1941)
- 30) H. Fischer und O. Schürch,  
Schwei. med. Wschr. 169 (1941)
- 31) C. Crafoord, Acta med. Scand. 116, 107 (1941)
- 32) G. W. Murray, L.B. Jaques, T. S. Perret, C.H. Best,  
Surg.etc. 163, 2 (1937)
- 33) G. W. Murray, J. amer. med. Assoc. 113, 868 (1939)
- 34) J. H. Magnusson, Lancet 666 (1938)

- 35) N. Holmin und K.G. Ploman,  
Lancet 666 (1938)
- 36) K.G. Ploman, Sv. Läk. sällsk. Förh. (Schwd.) 25, 10  
(1938)
- 37) C. Bauer, Acta med. Scand. Schwd. 139, 107 (1941)
- 38) H. C. B. Deuber, Schweiz. med. Wschr. 192 (1945)
- 39) L. Loewe und H.B. Eiber,  
Amer. Heart J. 37, 701 (1949)
- 40) J. Schilling, J. amer. med. Assoc. 143, 785 (1950)
- 41) C. Papp und K. S. Smith,  
Brit. med. J. 4721, 1471 (1951)
- 42) J. Gofman, J. Biol. Chem., Baltimore 179, 973 (1949)  
" " 182, 1 (1950)  
Science 111, 166 (1950)  
J. Physic. Colloid Chem. 55, 80 (1951)  
Amer. J. Med. 11, 358 (1951)  
Circulation 2, 161 (1950)  
4, 25 (1951)  
4, 29 (1951)  
4, 557 (1951)  
4, 666 (1951)
- 43) A. Thurnherr und W. Niederberger,  
Schweiz. med. Wschr. 84, 285 (1954)
- 44) R. Keller, Med. Welt 29, 995 (1954)
- 45) L. Horlick und L. N. Katz,  
Americ. Heart J. 38, 336 (1949)
- 46) H. Engelberg, R. Kuhn, M. Sterman,  
Circulation 13, 489 (1956)
- 47) D. M. Graham, Circulation (New York) 4, 666 (1951)

- 48) W. J. Zinn, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 80, 276 (1952)
- 49) R. Bolinger, Americ. J. Med. Science 227, 193 (1954)
- 50) J. Utz, Proc. Staff Meet-Mayo Clin. 28, 531 (1953)
- 51) L. Loewe, Angiology 4, 295 (1953)
- 52) A. Thurnherr, Schweiz. med. Wschr. 285 (1954)
- 53) H. Sartorius, Klin. Wschr. 377 (1954)
- 54) L. Weissbecker, Acta endocrinl. (Copenh.) 15, 66 (1954)
- 55) F. K. Beller, Ärztl. Forschg. 8, I, 243 (1954)
- 56) L. Horlick, Arch. of Path. 57, 417 (1954)
- 57) H. C. Meng, Arch. of Path. 60, 276 (1954)
- 58) N. Zöllner, E. Rothmund, W. Seitz,  
Klin. Wschr. 1096 (1954)
- 59) N. Zöllner und H.D. Frings,  
Zeitschr. für die ges. exper. Med. 578, 137 (1956)
- 60) W. Seitz und N. Zöllner,  
Die Medizinische 955 (1955)
- 61) N. Goosens, H. Gastpar, W. Seitz,  
Klin. Wschr. 446 (1954)

Herrn Privatdozent Dr. med. N. Zöllner möchte ich meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung der Arbeit und für die Übernahme des Referates aussprechen.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. H. D. Frings für die wertvolle Unterstützung und Beratung während meiner Versuchsarbeit.

### Lebenslauf

Geboren am 19.10.1930 zu München als zweites Kind des damaligen Postdirektors Ludwig Widmann, besuchte ich die Volksschule in Regensburg, Erfurt und Nürnberg und trat im September 1941 an die Oberschule am Lauferschlagturm über. Nach Absolvierung der Dürer-Oberrealschule in Nürnberg begann ich im November 1952 mein Medizinstudium an der Universität Erlangen, wo ich im Juli 1955 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Seit dem Wintersemester 1955/56 bin ich ordentlicher Studierender an der Universität München, wo ich im Herbst 1958 mich dem Medizinischen Staatsexamen unterziehen möchte.





